



BP.401.41.2024.BW

**Protokół z posiedzenia  
Rady Przejrzystości 45/2024  
w dniu 28 października 2024 roku**

Małgorzata Bała otworzyła posiedzenie o godzinie 9:01.

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni przy rozpoczęciu posiedzenia (kworum 7 osób):

1. Artur Bachta
2. Małgorzata Bała
3. Anna Czerniecka-Kubicka
4. Małgorzata Dziedziak
5. Roman Junik
6. Elżbieta Lanc
7. Tomasz Młynarski
8. Jacek Rubik
9. Zbigniew Siudak
10. Aleksandra Zasada

Proponowany porządek obrad:

1. Omówienie powiązań branżowych i ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do zabiegu profilaktyczna mastektomia ramach świadczenia gwarantowanego.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Lonsurf (trifluridinum + tipiracilum) w ramach programu lekowego B.4. „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Trodelvy (sacituzumabum govitecanum) w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.
5. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego „Program profilaktycznych szczepień przeciw meningokokom typu B dzieci z Gminy Tarnowo Podgórne”.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Kalydeco (ivacaftorum), Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum) w ramach program lekowego B.112. „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”.
7. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Nucala (mepolizumabum) w ramach programu lekowego

„Leczenie chorych z aktywną postacią eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) (ICD-10: M30.1)”.

8. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej Ministerstwa Zdrowia „Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2026”.
9. Przygotowanie opinii w sprawie kontynuacji refundacji produktów leczniczych zawierających niwolumab, w ramach programu lekowego B.77 „Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)” w zakresie wskazania: leczenie dzieci w wieku 12-18 lat z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną, we wskazaniach pozarejestacyjnych.
10. Zakończenie posiedzenia.

**Ad 1.** Roman Junik zgłosił konflikt interesów w odniesieniu do pkt. 3. proponowanego porządku obrad (produkt leczniczy Lonsurf) w związku z czym Rada podjęła decyzję, że podczas głosowania w ww. zakresie jego głos liczony będzie jako wstrzymujący. Żaden z pozostałych członków Rady nie zadeklarował konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) przyjęła porządek obrad.

**Ad 2.** Analityk Agencji podsumował najważniejsze informacje z raportu dot. zmian kryteriów kwalifikacji do zabiegu profilaktyczna mastektomia.

Projekt opinii Rady przedstawiała Aleksandra Zasada.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym udział wzięli Aleksandra Zasada i Małgorzata Bała.

Wobec braku innych głosów, Prowadząca zarządziła głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 1 do protokołu).

**Ad. 3.** Analityk Agencji zaprezentował kluczowe dane dot. produktu leczniczego Lonsurf (trifluridinum + tipiracilum) a projekt stanowiska Rady przedstawił Zbigniew Siudak.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym udział wzięli: Małgorzata Bała, Zbigniew Siudak i Małgorzata Dziedziak.

Prowadząca zarządziła głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, przy 2 głosach „przeciw”, 1 głosie „wstrzymującym” z uwagi na konflikt interesów (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

**Ad 4.** Analityk Agencji zaprezentował kluczowe dane dot. produktu leczniczego Trodelvy (sacituzumabum govitecanum).

We wstępnej dyskusji Rady uczestniczyli Tomasz Młynarski i Małgorzata Bała.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Tomasz Młynarski.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym udział wzięli: Małgorzata Bała, Tomasz Młynarski i Małgorzata Dziedziak.

Prowadząca zarządziła głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”), uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Przewodnicząca Rady zaproponowała zmiany w porządku obrad.

Zmieniony porządek obrad:

5. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego „Program profilaktycznych szczepień przeciw meningokokom typu B dzieci z Gminy Tarnowo Podgórne”.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Nucala (mepolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA) (ICD-10: M30.1)”.
7. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Kalydeco (ivacaftorum), Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum) w ramach programu lekowego B.112. „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84).
8. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej Ministerstwa Zdrowia „Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2026”.
9. Przygotowanie opinii w sprawie kontynuacji refundacji produktów leczniczych zawierających niwolumab, w ramach programu lekowego B.77 „Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)” w zakresie wskazania: leczenie dzieci w wieku 12-18 lat z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną, we wskazaniach pozarejestacyjnych.

Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) przyjęła zmieniony porządek obrad.

**Ad 5.** Analitik Agencji przedstawił kluczowe informacje z raportu „Program profilaktycznych szczepień przeciw meningokokom typu B dzieci z Gminy Tarnowo Podgórne”, a projekt opinii Rady przedstawiła Elżbieta Lanc.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadząca zarządziła głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosami „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

**Ad 6.** Analitik Agencji zaprezentował kluczowe dane dot. produktu leczniczego Nucala (mepolizumabum).

We wstępnej dyskusji Rady uczestniczyli Jacek Rubik i Małgorzata Bała.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Jacek Rubik.

W dyskusji, w wyniku której Rada doprecyzowała treść uchwały, udział wzięli Małgorzata Bała i Jacek Rubik.

Wobec braku innych głosów, Prowadząca zarządziła głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za” przy 1 głosie „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 5 do protokołu).

**Ad. 7.** Analitycy Agencji przedstawili kluczowe dane dot. produktów leczniczych Kalydeco (ivacaftorum), Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum) w ramach program lekowego B.112. „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”.

Rada wysłuchała stanowisko przedstawiciela pacjentów.

Projekt stanowiska Rady dla produktu leczniczego Kalydeco (ivacaftorum) przedstawił Artur Bachta.

We wstępnej dyskusji Rady uczestniczyli: Artur Bachta, Małgorzata Dziędziak i Małgorzata Bała.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym udział wzięli Małgorzata Bała i Aleksandra Zasada.

Artur Bachta przedstawił projekt stanowiska Rady dla produktu leczniczego Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum).

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym udział wzięli: Artur Bachta, Małgorzata Dziędziak, Małgorzata Bała i Anna Czerniecka-Kubicka.

Prowadząca zarządziła głosowanie dla produktu leczniczego Kalydeco (ivacaftorum), w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 6 do protokołu).

Prowadząca zarządziła głosowanie dla produktu leczniczego Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum), w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 7 do protokołu).

Zbigniew Siudak opuścił posiedzenie.

**Ad 8.** Analityk Agencji streścił raport „Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2026”.

Projekt opinii Rady przedstawiła Anna Czerniecka-Kubicka.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym udział wzięli: Małgorzata Bała, Anna Czerniecka-Kubicka i Jacek Rubik.

Tomasz Młynarski opuścił posiedzenie.

Prowadząca zarządziła głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

**Ad 9.** Projekt opinii Rady dla substancji czynnej niwolumab w sprawie kontynuacji refundacji we wskazaniach pozarejestacyjnych przedstawił Roman Junik.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym udział wzięli: Małgorzata Bała, Roman Junik i Anna Czerniecka-Kubicka.

Prowadząca zarządziła głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 9 do protokołu).

**Ad 10.** Prowadząca zakończyła posiedzenie o godzinie 17:00.



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 172/2024 z dnia 28 października 2024 roku  
w sprawie zasadności zmiany warunków realizacji świadczenia  
gwarantowanego pod nazwą „Profilaktyczna mastektomia”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii oraz uwzględnienie różnych wariantów realizacji świadczenia w zależności od terminu wykonania rekonstrukcji piersi w związku z profilaktyczną mastektomią.*

*Ponadto, Rada rekomenduje zmianę nazwy świadczenia: zamiast powszechnie funkcjonującego pojęcia mastektomii profilaktycznej na bardziej adekwatne pojęcie mastektomia redukująca ryzyko (ang. risk-reducing mastectomy, RRM).*

**Uzasadnienie**

*Przedmiotem zlecenia jest ocena zasadności zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego pn. Profilaktyczna mastektomia. Zmiana warunków realizacji świadczenia dotyczy rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o pacjentów z potwierdzonymi patogennymi mutacjami genowymi PALB2, CHEK2, TP53 lub PTEN predysponującymi do rozwoju raka piersi. Ponadto zmiana warunków realizacji świadczenia obejmuje wprowadzenie nowych wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii w zależności od terminu wykonania rekonstrukcji piersi (bez rekonstrukcji piersi, albo wykonaną w późniejszym terminie) oraz określenie nowych minimalnych warunków jego realizacji.*

*Zgodnie z aktualnymi warunkami realizacji świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia jest dedykowane wyłącznie świadczeniobiorcom, u których wynik badania genetycznego potwierdził obecność patogennej mutacji genu BRCA1/BRCA2 lub u których występuje obciążający wywiad rodzinny lub potwierdzona obecność choroby proliferacyjnej piersi przebiegającej z atypią komórkową. Ponadto obecnie obowiązujący zakres świadczenia wskazuje, że rekonstrukcja piersi, może być wykonana wyłącznie jednocześnie, tj. podczas jednego zabiegu operacyjnego związanego z profilaktyczną mastektomią lub odjęciem piersi.*

*Nowotwór piersi jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek gruczołu piersiowego, który rozwija się miejscowo oraz daje przerzuty do węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych. Rak piersi jest najczęściej diagnozowanym*

nowotworem u kobiet i drugą najczęstszą przyczyną śmierci z powodu raka wśród kobiet na świecie. Etiologia jest determinowana przez czynniki genetyczne, środowiskowe, żywieniowe, hormonalne i dziedziczne. Zwiększone ryzyko rozwoju raka piersi wiąże się z występowaniem mutacji genetycznych predysponujących do rozwoju nowotworu. Do genów supresorowych, których mutacje związane są z wysoką penetracją, należą m.in. BRCA1/BRCA2, TP53 (zespół Li–Fraumeni), PTEN (zespół Cowdena) oraz PALB2. Do genów, których mutacje wiążą się z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi, należą m.in. ATM i CHEK2. Nosicielki patogenicznej mutacji genu TP53, PTEN oraz PALB2, mają wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi wynoszące odpowiednio 85%, 80% i 50% (dane pochodzą od ekspertów klinicznych). W przypadku nosicielek patogenicznej mutacji genu CHEK2, przy współistnieniu przynajmniej jednego zachorowania na raka piersi wśród krewnych I lub II stopnia ryzyko zachorowania na raka piersi jest pięciokrotnie wyższe.

Aktualnie postępowanie profilaktyczne wśród pacjentów z wysokim ryzykiem zachorowania na nowotwór złośliwy piersi z potwierdzoną patogenną mutacją genetyczną obejmuje aktywny nadzór profilaktyczny (MRI, MMG, USG), czyli działania ukierunkowane jedynie na zdiagnozowanie nowych przypadków raka piersi w jak najwcześniejszym stadium zaawansowania klinicznego, a nie działania mające na celu zapobieganie ich występowaniu.

Profilaktyczna mastektomia, czyli zapobiegawcza amputacja jednej lub obydwu piersi jest najbardziej radykalną formą profilaktyki raka piersi i zmniejsza ryzyko zachorowania na raka piersi o ponad 90%. Stąd też zamiast powszechnie funkcjonującego pojęcia mastektomii profilaktycznej, bardziej adekwatnym i postulowanym pojęciem jest mastektomia redukująca ryzyko (ang. risk-reducing mastectomy; RRM).

Rekonstrukcja piersi po mastektomii odgrywa kluczową rolę w poprawie jakości życia pacjentek i łagodzeniu traury psychologicznej związanej z nowotworem piersi lub ryzykiem wystąpienia nowotworu piersi, stała się także częścią kompleksowego leczenia i zapobiegania nowotworom piersi. Zabieg profilaktycznej mastektomii można przeprowadzić zarówno bez rekonstrukcji, z natychmiastową rekonstrukcją piersi (ang. immediate breast reconstruction, IBR) lub odroczoną w czasie/opóźnioną rekonstrukcją piersi (ang. delayed breast reconstruction, DBR). IBR ma miejsce w trakcie tego samego zabiegu operacyjnego co mastektomia, natomiast DBR może być wykonywana od kilku miesięcy do kilku lat po mastektomii. Są dostępne różne techniki rekonstrukcji piersi, tj.: rekonstrukcja piersi za pomocą implantu oraz rekonstrukcja autologiczna (za pomocą wolnych płatów tkankowych). Nie ma dowodów naukowych, które potwierdzałyby wyższość konkretnej procedury. Operacja rekonstrukcji piersi jest bezpieczną procedurą z onkologicznego punktu widzenia, niezależnie od zastosowania autologicznej lub opartej na implantach

metody rekonstrukcji i niezależnie od natychmiastowego lub opóźnionego czasu wykonania procedury.

W wyniku wyszukiwania, zidentyfikowano 8 rekomendacji refundacyjnych/decyzji finansowych odnoszących się m.in. do profilaktycznej mastektomii wraz z rekonstrukcją piersi oraz dotyczących kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii pacjentów z potwierdzonymi mutacjami genowymi PALB2, CHEK2, TP53 i PTEN. Wszystkie zidentyfikowane rekomendacje refundacyjne / decyzje finansowe dotyczące profilaktycznej mastektomii były pozytywne. Decyzje miały na celu m.in. wspieranie dostępu do różnych technik operacji rekonstrukcji piersi u pacjentek po profilaktycznej mastektomii, tj.: przeszczep autologicznej tkanki tłuszczowej, płatów tkankowych czy rekonstrukcja piersi z wkładką syntetyczną (QH 2024a, QH 2024b, DHAC 2023, HAS 2020, RCMH 2024). W rekomendacjach odnoszących się do mutacji, które stanowią podstawę wskazania do RRM, uwzględniano kobiety z grupy wysokiego ryzyka nosicielstwa mutacji m.in. PALB2, TP53 oraz PTEN (NHS 2023, NHS 2018, AETNA 2024). Rekomendacje nie uwzględniają pacjentów z mutacją genetyczną genu CHEK2, jedynie amerykańska firma ubezpieczeniowa AETNA zaznacza, że profilaktyczna mastektomia u kobiet z mutacją genu CHEK2 jest wskazaniem eksperymentalnym o niepotwierdzonej skuteczności (AETNA 2024).

Odnaleziono 11 wytycznych praktyki klinicznej dotyczących interwencji profilaktycznych / zmniejszających ryzyko zachorowania na raka piersi i/lub rekonstrukcji piersi po profilaktycznej mastektomii, z uwzględnieniem pacjentów będących nosicielami patogennych mutacji genu PALB2, CHEK2, TP53, PTEN i ATM (NCCN 2024a, NICE 2023, NCCN 2024b, ESMO 2023, ASCO&ASRO&SSO 2020, PTOK 2020, SEOM 2019, Wright 2017, KCE 2015, AHS 2017, NVPC 2018). Zalecanym postępowaniem u kobiet z wysokim lub podwyższonym ryzykiem związanym m. in. z występowaniem mutacji w genach i/lub obciążeniem rodzinnym jest RRM. Odnalezione wytyczne różnią się pod względem wskazań do stosowania RRM w kontekście obecności patogennych/prawdopodobnie patogennych wariantów genetycznych w genach podatności na raka piersi (PALB2, PTEN, CHEK2 i TP53).

Wytyczne europejskie ESMO 2023 i kanadyjskie Wright 2017 wskazują, że u wszystkich nosierek wariantu patogennego wysokiego ryzyka CRRM zmniejsza częstość występowania kontralateralnego raka piersi bez udowodnionego wpływu na przeżycie całkowite. Wszystkie wytyczne formułują zalecenia jako „należy rozważyć” przeprowadzenie RRM – co oznacza, że należy wziąć pod uwagę inne czynniki, takie jak indywidualną historię raka piersi w wywiadzie, obciążenie rodzinne, bilans korzyści i potencjalnych szkód oraz preferencje pacjenta.

Jedynie trzy odnalezione dokumenty odnosiły się bezpośrednio do rekonstrukcji piersi po RRM (ESMO 2023, AHS 2017, NVPC 2018). Kobiety z rakiem piersi

lub będące w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia raka piersi powinny uzyskać wystandaryzowaną informację na temat rekonstrukcji piersi już w początkowym etapie podejmowania decyzji o mastektomii (AHS 2017). Jednoczasowa rekonstrukcja piersi (IBR) jest uznawana za bezpieczną i powinna być proponowana pacjentkom, także po profilaktycznej mastektomii (ESMO 2023, AHS 2017, NVPC 2018). Podobnie u pacjentek z nowotworem piersi, u których wykonano terapeutyczną mastektomię, które nie wymagają lub prawdopodobnie nie będą wymagać radioterapii po mastektomii, także należy rozważyć IBR (AHS 2017). Ryzyko powikłań pooperacyjnych może być wyższe w przypadku DBR w porównaniu do ryzyka przy IBR wykonanej po mastektomii profilaktycznej (NVPC 2018, w oparciu o dane bardzo niskiej pewności).

Eksperti kliniczni oraz osoba reprezentująca stowarzyszenie pacjentów uznali za zasadne uwzględnienie nowych wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii, tj.: bez wykonania procedury rekonstrukcji piersi lub z procedurą rekonstrukcji piersi wykonaną w późniejszym terminie (zabieg jednostronny lub obustronny). Eksperti uznali, że w każdym z wnioskowanych wariantów uzyskuje się efekt oczekiwany – redukcję ryzyka raka piersi, a dostęp do różnych wariantów świadczenia jest zgodny z międzynarodowymi standardami opieki medycznej.

Eksperti kliniczni oraz przedstawiciel stowarzyszenia pacjentów uznali za zasadne rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o pacjentki z patogennymi mutacjami genowymi PALB2, CHEK2, TP53 oraz PTEN. Zgadzą się również, że pacjentki powinny mieć możliwość wykonania profilaktycznej mastektomii w przypadku potwierdzonych patogennych mutacji genowych PALB2, TP53 oraz PTEN, niezależnie od wywiadu rodzinnego. W przypadku nosicielek patogennej mutacji CHEK2 (mutacje skracające białko charakterystyczne dla populacji polskiej: del5395, IVS2+1G>A, IIOOdelC) eksperti kliniczni wskazują dodatkowo na kryterium występowania przynajmniej jednego zachorowania na raka piersi wśród krewnych I lub II stopnia.

Eksperti podkreślają, że u pacjentek po zabiegu profilaktycznym będzie możliwe zmniejszenie częstości kontrolnych badań obrazowych lub nawet całkowita rezygnacja z nich. Ostrożność onkologiczna u pacjentek z patogennymi mutacjami skłania do częstszego niż wśród ogółu populacji zlecenia interwałowych badań USG piersi po nieprawidłowym wyniku MRI piersi oraz biopsji mammotomicznych i tumorektomii. Jednorazowy koszt zabiegu mastektomii jest wysoki, jednak nie przewyższa nakładów potrzebnych na coroczne badanie MRI, USG piersi oraz MMG. Zabieg profilaktyczny z dużym prawdopodobieństwem pozwoli uniknąć kosztownego leczenia onkologicznego oraz będzie miał znaczenia w kontekście kosztów pośrednich, tj.: absencja chorobowa, niezdolność do pracy, renty, przedwczesne zgony oraz sieroctwa.



Szacunkową liczbę pacjentów określono z uwzględnieniem rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o patogenne mutacje genów PALB2, CHEK2, TP53, PTEN oraz różnych wariantów jej realizacji w zależności od terminu wykonania rekonstrukcji piersi (jednocześnie albo dwuetapowo albo bez rekonstrukcji piersi). Oszacowano również prognozowaną populację w przypadku braku wprowadzenia wskazanych powyżej zmian. W przypadku utrzymania obecnych regulacji dotyczących kryteriów kwalifikacji i sposobu realizacji profilaktycznej mastektomii szacunkowa liczba pacjentów wynosi: w 1. roku: 573 pacjentów, w 2. roku analizy: 608 pacjentów, w 3. roku analizy: 642 pacjentów, łącznie: 1 823 pacjentów. W przypadku wprowadzenia ww. zmian szacunkowa liczba pacjentów wzrośnie do: w 1. roku: 878 pacjentów, w 2. roku analizy: 913 pacjentów, w 3. roku analizy: 947 pacjentów, łącznie: 2 738 pacjentów.

Odnaleziono w ramach analizy ekonomicznej badania wskazują, że strategie oceny ryzyka kwalifikujące do zabiegów profilaktycznego odjęcia piersi oparte na diagnostyce paneli wielogenowych mogą być opcjami opłacalnymi kosztowo w porównaniu do oceny występowania mutacji w genach BRCA1/2. Opłacalność kosztowa postępowania opartego na ich wykorzystaniu wzrasta wraz z odsetkiem kobiet będących nosicielkami, które poddają się profilaktycznej mastektomii. Zastosowanie RRM lub RRM w połączeniu z RRSO u pacjentek będących nosicielkami mutacji w genie PALB2, w porównaniu do wzmożonego nadzoru w skojarzeniu z chemoprewencją wiąże się z dodatkowym kosztem przypadającym na każdy zyskany rok życia skorygowanego o jakość, przy czym koszt ten nie przekracza przyjętego w analizach prognozy opłacalności.

Nie odnaleziono dowodów naukowych na opłacalność kosztową opóźnionej rekonstrukcji po profilaktycznej mastektomii piersi. Raportowane w warunkach niemieckich koszty RRM z opóźnioną rekonstrukcją były wyższe w porównaniu do rekonstrukcji jednoczesnej, przy czym w przypadku rekonstrukcji piersi płatem opartym na naczyniach odchodzących od tętnicy nadbrzuszej dolnej głębokiej (ang. deep inferior epigastric perforator, DIEP) różnica ta nie przekraczała 800 EUR.

Obecnie profilaktyczna mastektomia jest finansowana ze środków publicznych w Polsce. Przedmiotowe świadczenie zostało ujęte w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (tj. Dz. U. z 2023 r. poz. 870 z późn. zm.) w katalogu świadczeń wymagających spełnienia dodatkowych warunków. Świadczenie jest udzielane świadczeniobiorcom z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem zachorowania na nowotwór złośliwy piersi, u których wykluczono nowotwór złośliwy piersi i którzy spełniają co najmniej jeden z dodatkowych warunków (należą do nich m.in. potwierdzona obecność mutacji BRCA1/BRCA2 lub obciążający wywiad rodzinny). W opinii Prezesa NFZ wskazano, że koszt

jednego świadczenia uzależniony jest od grupy JGP, ceny za punkt w zależności od rodzaju umowy, zakresu świadczeń i odpowiednich współczynników, które mogą mieć zastosowanie w ramach świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia. Koszt zabiegu jednostronnego wynosił od 18 470 zł do 36 940 zł, a dla zabiegu obustronnego od 28 443,80 zł do 56 889 zł. Wskazano także, że szacunkowa ocena skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia w przypadku zmiany warunków zakwalifikowania realizacji ww. świadczenia gwarantowanego polegającej na rozszerzeniu wskazań do zabiegu o kolejne mutacje jest trudna do oszacowania. Zakres potencjalnego wzrostu kosztów dla płatnika publicznego w związku z rozszerzeniem wskazań do zabiegu o kolejne mutacje oszacowano w wysokości od 6,7 mln do 10,6 mln zł. Natomiast odnosząc się do zmiany warunków wariantów realizacji świadczenia w zależności od terminu wykonania rekonstrukcji piersi w związku z profilaktyczną mastektomią szacunkowo skutek finansowy może wzrosnąć do 12,1 mln zł m.in., z uwagi na dwa pobyty pacjenta w szpitalu w przypadku rekonstrukcji opóźnionej.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego w 3-letnim horyzoncie czasowym (lata 2025–2027). W jej ramach porównano scenariusz „istniejący” zakładający realizację świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia zgodnie z obowiązującymi warunkami realizacji oraz scenariusz „nowy” zakładający rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia o pacjentki o potwierdzonej obecności mutacji w genach PALB2, CHEK2, TP53, PTEN) oraz możliwość przeprowadzenia opóźnionej rekonstrukcji piersi lub całkowitej rezygnacji z tego zabiegu. W ramach obu scenariuszy dokonano oszacowania kosztów w 3 wariantach: podstawowym, uwzględniającym najbardziej prawdopodobne wartości parametrów wykorzystanych w analizie oraz minimalnym i maksymalnym, w których uwzględniono zakres wartości odzwierciedlający niepewność oszacowania dla najważniejszych parametrów. Analiza wykazała, że wprowadzenie ocenianych zmian do rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego (NFZ) we wszystkich latach analizy w ramach wariantu podstawowego. Koszt inkrementalny w latach 2025–2027 wariantu podstawowego wynosi odpowiednio: 1. rok: 6 621 204 zł, 2. rok: 6 586 907 zł, 3. rok: 6 590 967 zł, łącznie: 19 799 078 zł. Wyniki inkrementalne analizy wrażliwości zarówno w wariacie minimalnym, jak i maksymalnym również wskazują, że wprowadzenie ocenianych zmian w rozporządzeniu MZ wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego w każdym roku analizy.

**Główne argumenty decyzji:**

- *Wytyczne praktyki klinicznej i opinie ekspertów zalecające te sposoby postępowania;*
- *Dane naukowe wskazujące, że nosicielki patogenicznej mutacji genów o wysokiej penetracji TP53, PTEN oraz PALB2 mają wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi, wynoszące odpowiednio 85%, 80% i 50%, a w przypadku nosicielek patogenicznej mutacji genu o umiarkowanej penetracji – genu CHEK2, przy współistnieniu przynajmniej jednego zachorowania na raka piersi wśród krewnych I lub II stopnia, ryzyko zachorowania na raka piersi jest pięciokrotnie wyższe, oraz dane wskazujące na skuteczność ocenianej interwencji;*
- *Potrzeba umożliwienia wyboru optymalnej metody postępowania u świadczeniobiorcy, tj. profilaktyczna mastektomia bez wykonania procedury rekonstrukcji piersi lub z procedurą rekonstrukcji piersi wykonaną w późniejszym terminie (zabieg jednostronny lub obustronny).*

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) z uwzględnieniem raportu analitycznego nr: WS.420.14.2024 „Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii oraz uwzględnienie różnych wariantów realizacji świadczenia w zależności od terminu wykonania rekonstrukcji piersi – Ocena zasadności zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego”, data ukończenia: 23.10.2024.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 112/2024 z dnia 28 października 2024 roku  
w sprawie oceny leku Lonsurf (trifluridinum + tipiracilum) w ramach  
programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego  
(ICD-10: C18–C20)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:*

- *Lonsurf (trifluridinum + tipiracilum), tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 60, tabl., GTIN: 05901571320649,*
- *Lonsurf (trifluridinum + tipiracilum), tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 20, tabl., GTIN: 05901571320632,*
- *Lonsurf (trifluridinum + tipiracilum), tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 60, tabl., GTIN: 05901571320625,*
- *Lonsurf (trifluridinum + tipiracilum), tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 20, tabl., GTIN: 05901571320618,*

*w ramach programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18–C20)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.*

*Rada Przejrzystości zgłasza następujące uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka:*

- *zaleca się rozważenie pogłębienia RSS.*

*Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:*

- *przedmiotowy wniosek refundacyjny dotyczy objęcia refundacją terapii skojarzonej Lonsurf (trifluridyna, tipiracil) + bewacyzumab i został on złożony przez podmiot odpowiedzialny dla leku Lonsurf. Lek ten jest aktualnie refundowany w populacji docelowej. Zgodnie z aktualnymi zapisami załącznika C.82.c, bewacyzumab może być stosowany u pacjentów z rozsiałym rakiem jelita grubego jedynie w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i tylko w jednej, wybranej linii leczenia. Aby umożliwić refundację wnioskowanej technologii skojarzonej (T/T+BEW), konieczna jest modyfikacja zapisów załącznika C.82.c.*

## Uzasadnienie

### Problem decyzyjny

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Lonsurf w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymali wcześniej dwa schematy leczenia przeciwnowotworowego, w tym chemioterapię opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, leki anti-VEGF i (lub) leki anti-EGFR. Wskazanie wnioskowane zostało zawężone względem wskazania rejestracyjnego do leczenia pacjentów w stanie ECOG 0-1, i u których możliwa jest ocena odpowiedzi w skali RECIST. Dodatkowo wykluczono również pacjentów z aktywnymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym.

Rak jelita grubego to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy. W większości przypadków rozwija się na podłożu uszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. rak in situ, carcinoma in situ, CIS) – obecnego wyłącznie w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego – po nacieczeniu poza blaszkę właściwą błony śluzowej. Guz pierwotny najczęściej zlokalizowany jest w odbytnicy (30-50%), esicy (15–20%), wstępnicy (14%), rzadziej w poprzecznicy (9%) lub zstępnicy (6%) [PTOK 2012]. Zgodnie z danymi z KRN, w latach 2015-2021 liczba zachorowań na RJG wynosiła ~18 tyś. rocznie (zakres 17-19 tyś.), natomiast umieralność w tym okresie wynosiła ~12 tyś. rocznie. Według danych American Cancer Society, wskaźniki przeżyć 5-letnich przy wykryciu nowotworu jelita grubego w stadium in situ wynoszą 91%. Rozsianie się raka na sąsiadujące narządy zmniejsza ten wskaźnik do 73%, natomiast przerzuty raka jelita grubego do odległych narządów obniżają odsetki przeżyć 5-letnich do 13%. Ponieważ aż 80% wszystkich nowotworów jelita w chwili rozpoznania jest już w zaawansowanym stadium, średni odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 50-60%. Natomiast w Polsce wskaźnik ten jest niższy i wynosi ok. 40%.

Prawidłowo prowadzona terapia sekwencyjna, oparta na nowoczesnych cytostatykach połączonych z lekami ukierunkowanymi molekularnie, pozwala znacznie wydłużyć przeżycie pacjenta – mediana przeżycia jest obecnie czterokrotnie dłuższa niż jeszcze dwie dekady temu i sięga obecnie około 30 miesięcy, choć zwykle wymaga to stosowania leczenia w trzech lub czterech liniach [Szumilak 2023].

### Dowody naukowe

Wytyczne ESMO oraz NCCN – obydwa aktualizowane w 2023 roku – po niepowodzeniu leczenia w poprzednich liniach zalecają zastosowanie kombinacji triflurydyna/typiracyl w skojarzeniu z bewacyzumabem (ranga wskazania odpowiednio 1A oraz 2A). W rekomendacji ESMO skojarzenie

triflurydyny/typiracylu z bewacyzumabem otrzymało 4 punkty w skali MCBS (ang. Magnitude of Clinical Benefit Scale), co oznacza znaczna korzyść kliniczną. Polskie, amerykańskie i europejskie rekomendacje wskazują, że w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego zastosowanie ma zarówno klasyczna chemioterapia, jak i leki celowane molekularnie. Wszystkie wytyczne dostrzegają korzyści w zamianie leku cytostatycznego, tj. przejście z oksaliplatyny na irynotekan lub odwrotnie, w zależności od tego, który był zastosowany jako pierwszy.

Pacjenci z niestabilnością mikrosatelitarną powinni być wg PTOK, ESMO i NCCN kwalifikowani do immunoterapii.

Wytyczne szkockie nie zalecają bewacyzumabu ani przeciwciał anty-EGFR w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego w drugiej ani w dalszych liniach leczenia.

W ramach analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy przeprowadzono porównanie terapii skojarzonej T/T+BEW względem monoterapii T/T. W jej ramach uwzględniono rejestracyjne badanie RCT 3 fazy SUNLIGHT, badanie RCT 2 fazy EudraCT 2016-005241-23, badania RWD. We wszystkich powyższych publikacjach wykazano dla większości ocenianych punktów końcowych zachodzenie IS różnic na korzyść wnioskowanej technologii T/T+BEW względem monoterapii T/T. Pacjenci stosujący terapię skojarzoną osiągają dłuższe przeżycie całkowite (SUNLIGHT: HR 0,63 95% CI (0,50; 0,78)) oraz czas bez progresji choroby (SUNLIGHT: HR 0,44 95% CI (0,36; 0,54)). Profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej T/T+BEW jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa monoterapii T/T. U pacjentów leczonych T/T+BEW częściej występuje neutropenia w stopniu  $\geq 3$ : i 67% vs. 38% u pacjentów z grupy T/T (badanie rejestracyjne SUNLIGHT: RR=2,43; 95% CI: 1,57; 3,78).

Wyniki AKL wnioskodawcy są zgodne z wynikami opublikowanych opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych i meta-analiz: Gao 2023, Chen 2021, Yoshino 2023, Liu 2021, Ge 2022 oraz Shitara 2024, da Silva 2024, Aquino de Moraes 2024).

Jako ograniczenie AKL należy uznać brak opublikowanych badań RWD dotyczących populacji polskiej lub szerzej europejskiej. Wszystkie odnalezione badania praktyczne dotyczyły populacji azjatyckich (Japonia i Chiny), co ogranicza możliwość wnioskowania o skuteczności terapii skojarzonej T/T+BEW, na ich podstawie.

#### Problem ekonomiczny

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Struktura modelu wnioskodawcy opiera się na wynikach dla pierwszorzędownego i drugorzędownego punktu końcowego z badania SUNLIGHT: OS i PFS. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy

stosowanie T/T + BEW w miejsce T/T jest droższe i skuteczniejsze, z perspektywy NFZ (tożsamą ze wspólną) oraz niezależnie od uwzględnienia RSS.

Oszacowany ICUR dla porównania T/T + BEW vs T/T wyniósł [REDACTED]/QALY w wariancie z RSS oraz 108 519 zł/QALY w wariancie bez RSS. Oba wyniki znajdują się poniżej progu opłacalności

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Lonsurf w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z pRJG, uwzględniając zaproponowany RSS, będzie wiązać się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

#### Główne argumenty decyzji

- Korzystne wyniki badań klinicznych z istotnymi różnicami na korzyść OS i PFS w większości przypadków.
- Zalecenia amerykańskich i europejskich towarzystw naukowych do stosowania terapii w kolejnych liniach leczenia raka jelita grubego.
- Pozytywne lub pozytywnie warunkowe rekomendacje refundacyjne w większości krajów UE,

#### Uwaga Rady:

- Brak badań RWD na populacji europejskiej.

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.46.2024 „Lonsurf (trifluridinum + tipiracilum) we wskazaniu »Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18–C20)«”, data ukończenia: 17 października 2024 r.

## **KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Servier Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Servier Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Servier Polska Sp. z o.o.).





Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 113/2024 z dnia 28 października 2024 roku  
w sprawie oceny leku Trodelvy (sacituzumabum govitecanum)  
w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka  
piersi (ICD-10: C50)”.

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Trodelvy (sacituzumabum govitecanum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg, 50 ml, GTIN: 05391507146816, w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka do poziomu zapewniającego efektywność kosztową.*

*Zdaniem Rady zasadne jest dokonanie zmian w programie lekowym dotyczących badań diagnostycznych wykonywanych w celu monitorowania leczenia.*

**Uzasadnienie**

Problem decyzyjny

*Niniejsze stanowisko dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Trodelvy we wskazaniu neresekcyjny lub przerzutowy potrójnie ujemny rak piersi (ang. mTNBC), w monoterapii, u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie, w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.*

*Potrójnie ujemny rak piersi stanowi około 15–20% wszystkich przypadków tej choroby. Rak ten jest wysoce agresywny, a u niemal połowy pacjentów rozwijają się odległe przerzuty. Nawrotowy i przerzutowy TNBC ma złe rokowanie, z 5-letnim wskaźnikiem przeżycia poniżej 15% i medianą całkowitego przeżycia wynoszącą 9-17 miesięcy.*

*Produkt leczniczy Trodelvy został uwzględniony w 2022 r. na pierwszej liście technologii o wysokim poziomie innowacyjności, a następnie uzyskał refundację finansowaną ze środków Funduszu Medycznego. Okres obowiązywania decyzji refundacyjnej upływa 31 grudnia 2024 roku. Leczenie lekiem Trodelvy otrzymało dotąd 395 osób. Agencja sporządziła własny raport oceniający efektywność tej terapii.*

### Dowody naukowe

Do przeglądu systematycznego włączono 1 badanie pierwotne z randomizacją, a także 16 badań efektywności rzeczywistej o różnej jakości oraz 5 przeglądów systematycznych o krytycznie niskiej wiarygodności.

Sacytuzumab gowitekanu (SAC) porównywano z chemioterapią w badaniu rejestracyjnym ASCENT z udziałem 529 pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym potrójnie ujemnym rakiem piersi, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia systemowego, z czego co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie. Mediana przeżycia wolnego od progresji wśród pacjentów przyjmujących SAC (n=267) wyniosła 4,8 miesiąca (95% CI: 4,1–5,8) w porównaniu z 1,7 miesiąca w przypadku pacjentów stosujących standardowe leczenie (HR=0,41 [0,33; 0,52]). Mediana przeżycia pacjentów stosujących SAC wyniosła 11,8 miesiąca w porównaniu z 6,9 miesiąca w przypadku pacjentów stosujących standardowe leczenie (HR= 0,51 [0,42; 0,63]).

W ocenie niezależnej komisji leczenie SAC w porównaniu z chemioterapią wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem szansy zarówno uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, jak i kontroli choroby, a także ze statystycznie istotną poprawą w zakresie globalnego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania w rolach, funkcjonowania emocjonalnego oraz w zakresie takich objawów jak zmęczenie i ból.

Publikacje wykorzystujące dane rzeczywiste w większości są spójne i potwierdzają efektywność zbliżoną do wyników z badania ASCENT. W badaniach RWE o najwyższej jakości, tj. Kalinsky 2024 (n=230) oraz De Moura (n=99), uzyskano medianę PFS na poziomie odpowiednio 3,8 mies. i 3,9 mies., zaś medianę OS na poziomie 10,0 mies. i 8,6 mies.

Ocena efektywności dla leku Trodelvy, przeprowadzona przez Agencję w sierpniu 2024 r., wykazała podobne do wyników badania rejestracyjnego mediany dla przeżycia całkowitego (około 11 mies.) oraz przeżycia wolnego od progresji (około 5 mies.). Ze względu na niewielką populację pacjentów włączoną do analizy oraz krótki czas obserwacji nie było natomiast możliwe wiarygodne zestawienie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii z olaparybem oraz talazoparybem.

U osób przyjmujących lek Trodelvy w badaniu ASCENT poważne działania niepożądane wystąpiły u 27% pacjentów. Poważne działania niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiły u 1,2% pacjentów. Profil bezpieczeństwa uzyskany w ramach badania rejestracyjnego pokrywa się z badaniami RWE przeprowadzonymi w innych państwach, jak i z oceną wykonaną przez Agencję.

Wytyczne ESMO 2023 i NCCN 2024 wskazują SAC jako preferowaną opcję leczenia przerzutowego TNBC w II linii, a jako alternatywę wskazują

na chemioterapię. NCCN dodaje, że SAC może być rozważany w kolejnych liniach leczenia, o ile nie był stosowany w drugiej linii. Rekomendacje ASCO 2023 rekomendują leczenie przerzutowego TNBC za pomocą SAC, jeśli pacjent otrzymał wcześniej co najmniej 2 linie leczenia. Wytyczne ACS 2022 wskazują SAC jako opcję w leczeniu zaawansowanego TNBC, po co najmniej dwóch wcześniejszych liniach leczenia, obok preferowanej chemioterapii.

#### Problem ekonomiczny

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) oraz analizy kosztów-efektywności (CEA), w których jako komparator uwzględniono chemioterapię obejmującą leczenie wybranymi schematami dotyczącymi alternatywnych metod leczenia.

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym, współczynnik ICUR z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS przekracza aktualny próg opłacalności (190 380 zł/QALY).

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że kontynuacja finansowania ocenianej technologii lekowej będzie wiązać się ze znacznym wzrostem wydatków płatnika publicznego. W przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka wzrost wydatków wyniesie około 91,17 mln zł w I roku oraz około 95,77 mln zł w II roku.

#### Główne argumenty decyzji

- Oceniany produkt leczniczy wydłuża czas do pogorszenia choroby oraz czas przeżycia w porównaniu z chemioterapią. Skuteczność tej terapii na poziomie zbliżonym do badania rejestracyjnego potwierdzają badania RWE oraz analiza dokonana w oparciu o polskie doświadczenia wynikające z programu lekowego B.9.FM.
- Stosowanie SAC w ocenianym wskazaniu jest rekomendowane w aktualnych wytycznych praktyki klinicznej.
- Odnalezione rekomendacje refundacyjne – pozytywne lub pozytywne warunkowo – zwracają uwagę na wyższą skuteczność ocenianej technologii w porównaniu z terapiami alternatywnymi.
- Lek Trodelvy jest finansowany w 20 państwach UE i EFTA, w tym w 16 państwach w zakresie drugiej lub kolejnej linii leczenia.
- Proponowana cena leku jest zbyt wysoka, w związku z czym konieczne jest jej obniżenie do poziomu zapewniającego efektywność kosztową. Oceniany produkt leczniczy jest skuteczniejszy od chemioterapii, jednak jego cena jest zdecydowanie wyższa od alternatyw i w żadnym wariantcie nie zapewnia efektywności kosztowej.

- *Zaproponowana zmiana w programie lekowym dotyczy usunięcia wybranych pozycji z listy obligatoryjnych badań kontrolnych dla pacjentów leczonych ocenianą technologią, co koresponduje z brakiem zaburzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego odnotowywanych podczas stosowania leku. Ocenę tę potwierdza również opinia eksperta klinicznego.*

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: WS.423.2.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Trodelvy (sacytuzumab gowitekanu) w ramach programu lekowego B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, data ukończenia: 16.10.2024 r.



**Opinia Rady Przejrzystości**  
**nr 173/2024 z dnia 28 października 2024 roku**  
**o projekcie programu „Program profilaktycznych szczepień przeciw**  
**meningokokom typu B dzieci z Gminy Tarnowo Podgórne na lata**  
**2024-2026”**

*Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktycznych szczepień przeciw meningokokom typu B dzieci z Gminy Tarnowo Podgórne na lata 2024-2026”, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady.*

**Uzasadnienie**

*Przedmiotem opinii jest projekt programu polityki zdrowotnej z zakresu profilaktyki zakażeń meningokokowych w populacji dzieci od 2 do 12 miesiąca życia na terenie Gminy Tarnowo Podgórne, posiadających Kartę Mieszkańca. Populację określono na ok. 300 dzieci.*

*W ramach programu zaplanowano wykonanie szczepień ochronnych przeciwko meningokokom typu B oraz działania informacyjno-edukacyjne. Program zaplanowano na lata 2024-2026. Koszt całkowity oszacowano na 270 tys. zł. Koszt jednostkowy badania – 1 260 zł, w tym poniesione przez Gminę – 882 zł (ok. 70%) i przez rodzica dziecka – 378 zł (ok. 30%).*

*Program Gminy Tarnowo Podgórne z zakresu profilaktyki zakażeń meningokokowych na lata 2020-2022 był opiniowany przez RP, a 8 maja 2020 roku pozytywnie warunkowo zaopiniowany przez Prezesa Agencji. Gmina uwzględniła uwagi z opinii Prezesa.*

*Wnioskodawca przedstawił problem zdrowotny, jakim są zakażenia bakteriami meningokokowymi, odnosząc się m.in. do obrazu klinicznego, objawów, dróg zakażenia, grup szczególnie narażonych na zakażenia, a także wskazał możliwe powikłania inwazyjnej choroby meningokokowej (IChM). W projekcie zaznaczono, że niebezpieczne są serogrupy: A, B, C, Y, i W – 135. Spośród tych 5 grup meningokoków wywołujących zachorowania na świecie, w Polsce dominują grupy B i C.*

*W ramach realizacji programu zaplanowano wykonanie szczepień ochronnych przeciw meningokokom typu B poprzedzonych kwalifikacyjnym badaniem lekarskim. Zaplanowano też działania informacyjno-edukacyjne. W projekcie przedstawiono etapy realizacji PPZ. Uwzględniono, że plan szczepień będzie*

*indywidualnie dopasowany do uczestnika. Odniesiono się do kompetencji personelu, wskazano, że realizator Programu zostanie wyłoniony w ramach konkursu ofert. Projekt zakłada jego monitorowanie i ewaluację przeprowadzoną przez pracownika Urzędu Gminy na podstawie raportu realizatora.*

*Głównym założeniem programu jest eliminacja ryzyka zachorowań dzieci w wieku od 2 do 12 miesiąca życia na chorobę meningokokową u min. 50% populacji docelowej w latach 2024-2026 oraz uzyskanie co najmniej 70% wzrostu wiedzy rodziców lub opiekunów dziecka. Zaplanowano dwa mierniki efektywności: liczba szczepień dzieci oraz liczba poprawnych odpowiedzi w testach. Jednakże nie przedstawiono poprawnie sformułowanego miernika efektywności do celu głównego.*

**Uwagi Rady:**

- *Konieczne jest przedstawienie uzasadnienia dla przyjętej wartości docelowej;*
- *Niezbędne jest poprawne sformułowanie mierników efektywności;*
- *Ważny jest poprawny opis populacji, tak by jednoznacznie określić liczbę osób objętych interwencją.*

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48a ust. 8 pkt 3, w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 3 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem raportu nr: OT.431.68.2024 „Program profilaktycznych szczepień przeciw meningokokom typu B dzieci z Gminy Tarnowo Podgórne na lata 2024-2026” realizowany przez: Gminę Tarnowo Podgórne, Warszawa, październik 2024 oraz Raportu nr OT.434.4.2021 „Profilaktyka zakażeń meningokokowych” z czerwca 2021 r. i materiału uzupełniającego do Raportu nr OT.434.5.2024 „Profilaktyka zakażeń meningokokowych” z sierpnia 2024 r.



## Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 114/2024 z dnia 28 października 2024 roku

w sprawie oceny leku Nucala (mepolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA) (ICD-10: M30.1)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:*

- Nucala (mepolizumabum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 100 mg, 1 amp.-strzyk. 1 ml, kod GTIN: 05909991407148,
- Nucala (mepolizumabum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 mg, 1 ml, kod GTIN: 05909991407018,

*w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA) (ICD-10: M30.1)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem*

*Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:*

- wskazane jest dodanie do definicji adekwatnej odpowiedzi dodatkowego zapisu „brak nowych objawów choroby”, zgodnie z definicją odpowiedzi na leczenie w wytycznych EULAR 2024,
- wskazane jest dodanie do zapisu, że „zalecana i jednocześnie maksymalna dawka mepolizumabu wynosi 300 mg i jest podawana podskórnie raz na 4 tygodnie” informacji, iż „dawkowanie leku Nucala u pacjentów pediatrycznych w wieku powyżej 6 lat powinno być zgodne z ChPL”.

### Uzasadnienie

#### Problem decyzyjny

*Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA,) to martwicze zapalenie ziarniniakowe z obfitym naciekiem eozynofilowym w różnych tkankach i narządach, często zajmujące drogi oddechowe oraz martwicze zapalenie głównie małych i średnich naczyń z astmą i eozynofilią. Często występują polipy nosa oraz ziarniniakowe lub nieziarniniakowe zapalenie poza naczyniami krwionośnymi, takie jak nieziarniniakowe eozynofilowe zapalenie płuc, mięśnia sercowego i przewodu pokarmowego. Choroba występuje rzadko, w Europie zapadalność na EGPA*

ocenia się na 0,3-3,7/mln osób, a chorobowość na 10,7-14/mln mieszkańców. Rokowanie zależy od obecności niekorzystnych czynników, do których zalicza się wiek >65 lat, zajęcie układu sercowo-naczyniowego, zajęcie nerek z niewydolnością nerek, zajęcie układu nerwowego i pokarmowego. Śmiertelność w ciągu 5 lat wśród chorych na EGPA bez w/w obciążeń wynosi 9%, z 1 czynnikiem – 20%, a z 2 i więcej – 40%. Czynnikiem stwarzającym większe ryzyko nawrotu są obecność przeciwciał ANCA i eozynofilia wstępna. Główną przyczyną śmierci w EGPA są najczęściej powikłania sercowe (niewydolność lub zawał serca, nagłe zatrzymanie krążenia), rzadziej krwotok, niewydolność nerek, powikłania ze strony przewodu pokarmowego (perforacja lub krwotok), niewydolność oddechowa. Mimo leczenia, następstwa neurologiczne rzadko ustępują całkowicie.

Leczenie indukujące remisję postaci ciężkiej (zagrożającej życiu lub czynności narządów) – to glikokortykosteroidy w pulsach i.v. lub p.o. w dużej, możliwie szybko zmniejszanej dawce, zwykle w połączeniu z cyklofosfamidem, ew. rytuksymabem. W leczeniu podtrzymującym remisję ( $\geq 1$  rok, u chorych z nawrotami dłużej, nawet przewlekłe) należy rozważyć stosowanie metotreksatu, azatiopryny, mepolizumabu (może być preferowany u chorych z nawrotami niezagrażającymi czynności narządów), rytuksymabu albo mykofenolanu mofetylu. W leczeniu ciężkiego nawrotu należy rozważyć zastosowanie rytuksymabu (zarówno u chorych, u których remisję uzyskano przy użyciu rytuksymabu, jak i chorych leczonych wcześniej cyklofosfamidem). U chorych z nieciężkim nawrotem (astma lub zapalenie nosa i zatok przynosowych) podczas stosowania metotreksatu, azatiopryny lub mykofenolanu mofetylu lub GKS w monoterapii należy rozważyć dodanie mepolizumabu. 5 lat przeżywa ~80% chorych.

Obecnie w Polsce pacjenci chorujący na nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowość z zapaleniem naczyń leczeni są przy wykorzystaniu standardowej opieki zdefiniowanej jako terapia z wykorzystaniem stabilnych dawek glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, chlorochina). Glikokortykosteroidem wykorzystywanym w tym celu jest prednizon. Leki te podlegają refundacji.

Zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego lek Nucala (mepolizumab) stosuje się jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii (SoC) u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (EGPA). Terapia ta aktualnie nie jest refundowana we wnioskowanym schorzeniu.

Mepolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG1, kappa) przeciwko ludzkiej interleukinie 5 (IL-5) z wysokim powinowactwem i swoistością do tej interleukiny. IL-5 jest główną cytokiną odpowiedzialną



za wzrost, różnicowanie, dojrzewanie, aktywację i przeżywalność eozynofili. Mepolizumab hamuje aktywność biologiczną IL-5, już w stężeniach nanomolarnych, poprzez blokowanie wiązania się IL-5 z łańcuchem alfa kompleksu receptora IL-5 znajdującego się na powierzchni komórki eozynofila, hamując w ten sposób przekazywanie sygnału IL-5 i ograniczając wytwarzanie oraz przeżywalność eozynofili.

Wniosek dotyczy rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Nucala (mepolizumab, MEPO) o leczenie eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń. Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Nucala definiowane jest poprzez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA) (ICD-10: M30.1)”.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla wnioskowanego programu lekowego jest zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Nucala o szczegółowe kryteria włączenia do programu.

Produkt leczniczy Nucala nie był przedmiotem oceny Agencji w omawianym wskazaniu.

Ostania ocena leku Nucala w Agencji w 2024 r. dotyczyła zasadności refundacji leku w ramach programu lekowego we wskazaniu: „Leczenie chorych z zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)”. Lek Nucala otrzymał pozytywne warunkowo stanowisko RP i negatywną rekomendację Prezesa (SRP 54/202411, REK 57/201612 do zlecenia 33/2024 AOTMiT13).

#### Dowody naukowe

Analizę kliniczną oparto głównie o wyniki badania RCT MIRRA mającego na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia mepolizumabem (MEPO) + SoC w porównaniu z PLC + SoC, u pacjentów z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie postacią EGPA wraz z uzupełnieniem o dane pochodzące z analiz post hoc (2 publikacje: Steinfeld 2019 oraz Terrier 2023).

Ponadto do analizy Wnioskodawcy włączono 7 badań potwierdzających skuteczności mepolizumabu w praktyce klinicznej, tj. Masumoto 2023, Ramirez 2022, Ueno 2022B, Tsurikisawa 2021, Ueno 2021, Bettiol 2021, Canzian 2021 oraz 6 przeglądów systematycznych tj. Kouverianos 2023, White 2023, Bala 2020, Moiseev 2020, Pradhan 2019, Faverio 2018.

W badaniu MIRRA stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy stosującej MEPO + SoC vs PLC + SoC w zakresie większości ocenianych parametrów oceny końcowej, jak:

- remisja definiowana jako  $BVAS=0$  i dawka prednizolonu/prednizonu  $\leq 4$  mg/dobę, dla remisji trwających  $> 24$  tyg. i  $> 36$  tyg.,

- remisja definiowana jako  $BVAS=0$  i dawka prednizolonu/prednizonu  $\leq 7,5$  mg/dobę, dla remisji trwających  $> 36$  tyg.,
- odsetek uczestników z remisją w 36. i 48. tygodniu,
- odsetek uczestników z remisją w ciągu pierwszych 24. tygodni i utrzymaną remisją do 52. Tygodnia,
- czas do pierwszego nawrotu EGPA,
- liczba uczestników w każdej kategorii średniej dziennej dawki prednizolonu / prednizonu od 48. do 52. tygodnia dla dawek 0 i  $>0-4$  mg,
- częstość wszystkich i poważnych nawrotów EGPA w okresie badania.

W grupie stosującej MEPO + SoC vs PLC + SoC krótszy (choć nie uzyskano istotności statystycznej) był czas do pierwszego poważnego nawrotu EGPA (zdefiniowanego jako zdarzenie zagrażające narządom lub życiu lub  $BVAS \geq 6$  lub nawrót astmy lub objawów pochodzących z zatok wymagający hospitalizacji).

Nie odnotowano istotnych różnic między grupami, jeśli chodzi o zmianę jakości życia w czasie trwania badania oraz bezpieczeństwo leczenia (tj. dodanie mepolizumabu do standardowego postępowania nie przyczynia się do pogorszenia dotychczasowego profilu bezpieczeństwa).

Odnalezione wytyczne towarzystw naukowych rekomendują stosowanie w populacji pacjentów zdefiniowanej zgodnie z uzgodnionym programem lekowym, tj. z nawracającym lub opornym na leczenie EGPA pomimo stosowania leczenia podtrzymującego i/lub leczenia indukującego remisję wnioskowanej technologii medycznej. W wytycznych ACR 2021 podkreślono, że mepolizumab jest zalecany jako lek pierwszego wyboru w leczeniu nieciężkiej, nawracającej choroby u pacjentów otrzymujących metotreksat, azatioprynę lub mykofenolan mofetylu, zamiast zmiany na alternatywny środek z tej grupy. Dodatkowo, w przypadku pacjentów z nieciężkim, nawracającym EGPA, którzy otrzymują monoterapię glikokortykosteroidami w niskich dawkach, wskazuje się, że rozpoczęcie leczenia mepolizumabem byłoby lepsze niż dodanie metotreksatu, azatiopryny lub mykofenolanu mofetylu. W wytycznych EULAR 2024 w celu indukcji remisji u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie EGPA bez aktywnej choroby zagrażającej narządom lub życiu (definicja nieciężkiej choroby zgodnie z wytycznymi ACR 2021) również zaleca się stosowanie mepolizumabu. Wytyczne Emmi 2023 dostarczają zbieżnych wniosków – u pacjentów z nawrotami i chorobą oporną o łagodnym przebiegu glikokortykosteroidy w połączeniu z mepolizumabem są często skuteczne w utrzymaniu remisji. W przypadku leczenia nawrotu choroby z ciężkimi objawami nie wymieniono wśród zalecanych terapii mepolizumabu, co jest także zgodne z treścią wytycznych EULAR 20224, gdzie w nawracającym EGPA z objawami zagrażającymi narządom lub zagrażającymi życiu (definicja ciężkiej

choroby zgodnie z wytycznymi ACR 2021) nie odniesiono się do mepolizumabu. W tej grupie pacjentów w celu przywrócenia remisji wytyczne rekomendują leczenie cyklofosfamidem lub rytuksymabem w skojarzeniu z dużymi dawkami glikokortykosteroidów (EULAR 2024) lub rytuksymabem zamiast przechodzenia na cyklofosfamid (ACR 2021). W przypadku ciężkich nawrotów ogólnoustrojowych wytyczne Emmi 2023, podobnie jak reszta wytycznych, zalecają stosowanie rytuksymabu lub cyklofosfamidu z glikokortykosteroidami. Należy jednocześnie podkreślić, że zalecenia dot. leczenia EGPA mają warunkowy/słaby charakter, częściowo ze względu na niską jakość dowodów naukowych, gdzie w wytycznych ACR 2021 wskazano, że w EGPA przeprowadzono dotychczas niewiele randomizowanych badań kontrolowanych.

#### Problem ekonomiczny

W ramach przeprowadzonej CCA Wnioskodawca dokonał zestawienia kosztów mepolizumabu stosowanego jako terapii dodanej do standardowej opieki ze standardową opieką. Komparator stanowi terapia z wykorzystaniem stabilnych dawek glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, chlorochina) w rocznym horyzoncie czasowym. Zgodnie z oszacowaniami CCA Wnioskodawcy z perspektywy NFZ

a SoC 906,05 PLN.

a SoC 1 169,41 PLN.

W analizie wpływu na budżet przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 stycznia 2025 roku.

Istnieje niepewność co do średniego czasu terapii za pomocą mepolizumabu w ramach UPL, który będzie obserwowany w rzeczywistości i tym samym niepewność, czy przyjęty w analizie horyzont czasowy jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów).

### Główne argumenty decyzji

- *Skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzone w badaniach naukowych;*
- *Rekomendacje towarzystw naukowych dotyczące stosowania leku we wnioskowanym wskazaniu (ACR 2021, Emmi 2023, EULAR 2024);*
- *Jednoznacznie pozytywne opinie ankietowanych ekspertów klinicznych wynikające z ich własnego doświadczenia w stosowaniu leku;*
- *Pozytywne (HAS 2023, PHARMAC 2024) i warunkowo pozytywne (projekt rekomendacji CADTH 2024) rekomendacje refundacyjne innych krajów europejskich.*

### Uwaga Rady:

*Proponowana cena leku jest zbyt wysoka, a analiza ekonomiczna ma istotne ograniczenia, wobec czego konieczne jest znaczne obniżenie ceny lub*

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.48.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Nucala (mepolizumab) w ramach programu lekowego »Leczenie chorych z aktywną postacią eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA) (ICD-10: M30.1)«”, data ukończenia: 16 października 2024 r.

## **KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (GSK Services Sp. z o. o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (GSK Services Sp. z o. o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (GSK Services Sp. z o. o.).



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 115/2024 z dnia 28 października 2024 roku  
w sprawie oceny leku Kalydeco (ivacaftorum) w ramach programu  
lekowego B.112 „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:*

- *Kalydeco (ivacaftorum), granulaty w saszetce, 75 mg, 28 saszetka, GTIN: 00351167174302,*
- *Kalydeco (ivacaftorum), granulaty w saszetce, 59,5 mg, 28, saszetka, GTIN: 00351167175309,*
- *Kalydeco (ivacaftorum), tabletki powlekane, 75 mg, 28, tabl., GTIN: 00351167144503,*
- *Kalydeco (ivacaftorum), tabletki powlekane, 150 mg, 28, tabl., GTIN: 00351167136201,*

*w ramach programu lekowego B.112 „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”.*

**Uzasadnienie**

*Problem decyzyjny*

*Objęcie refundacją wnioskowanych produktów leczniczych w ramach programu lekowego B.112.*

*Dowody naukowe*

*Dostępne dane wskazują na efektywność kliniczną, w odniesieniu do zastępczych punktów końcowych w perspektywie krótkoterminowej oraz zadowalający profil bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii. Brak jest danych dot. wpływu interwencji na przeżywalność chorych. Wytyczne kliniczne oraz ekspert popiera wprowadzenie finansowania. Jednakże, w chwili obecnej, proponowana cena leku jest bardzo wysoka, parametry użyteczności kosztowej wielokrotnie przekroczone.*

*Problem ekonomiczny*

*Rada Przejrzystości uznaje proponowane warunki finansowe za dalece niewystarczające. Wydatki płatnika publicznego byłyby znaczne przy ograniczonych dowodach dot. skuteczności klinicznej.*

### Główne argumenty decyzji

- 1. Brak badań klinicznych wykazujących skuteczność wobec twardych punktów końcowych, takich jak przeżycie i odsetek transplantacji płuc.*
- 2. Stosowanie leku Kalydeco jest nieefektywne kosztowo na zaproponowanych warunkach.*
- 3. Obciążenia płatnika publicznego są nieadekwatnie wysokie wobec skuteczności klinicznej leku.*

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.44.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leków Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor) + Kalydeco (iwakaftor) we wskazaniu: Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”, data ukończenia: 17 października 2024 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

- Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 116/2024 z dnia 28 października 2024 roku  
w sprawie oceny leku Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum +  
elexacaftorum) w ramach programu lekowego B.112 „Leczenie  
chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:*

- *Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum), granulat w saszetce, 75 mg + 50 mg + 100 mg, 28, saszetka, GTIN: 00351167172704,*
- *Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum), granulat w saszetce, 60 mg + 40 mg + 80 mg, 28, saszetka, GTIN: 00351167173305,*
- *Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum), tabletki powlekane, 37,5 mg + 25 mg + 50 mg, 56, tabl., GTIN: 00351167149409,*
- *Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum), tabletki powlekane, 75 mg + 50 mg + 100 mg, 56, tabl., GTIN: 00351167143902,*

*w ramach programu lekowego B.112 „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”.*

**Uzasadnienie**

*Problem decyzyjny*

*Objęcie refundacją wnioskowanych produktów leczniczych w ramach programu lekowego B.112.*

*Dowody naukowe*

*Dostępne dane wskazują na efektywność kliniczną, w odniesieniu do zastępczych punktów końcowych w perspektywie krótkoterminowej oraz zadowalający profil bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii. Brak jest danych dot. wpływu interwencji na przeżywalność chorych. Wytyczne kliniczne oraz ekspert popiera wprowadzenie finansowania. Jednakże w chwili obecnej, proponowana cena leku jest bardzo wysoka, parametry użyteczności kosztowej wielokrotnie przekroczone.*



### Problem ekonomiczny

*Rada Przejrzystości uznaje proponowane warunki finansowe za dalece niewystarczające. Wydatki płatnika publicznego byłyby znaczne przy ograniczonych dowodach dot. skuteczności klinicznej.*

### Główne argumenty decyzji

- 1. Brak badań klinicznych wykazujących skuteczność wobec twardych punktów końcowych, takich jak przeżycie i odsetek transplantacji płuc.*
- 2. Stosowanie leku Kaftrio jest nieefektywne kosztowo na zaproponowanych warunkach.*
- 3. Obciążenia płatnika publicznego są nieadekwatnie wysokie wobec skuteczności klinicznej leku.*

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.44.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leków Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor) + Kalydeco (iwakaftor) we wskazaniu: Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”, data ukończenia: 17 października 2024 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

- Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 174/2024 z dnia 28 października 2024 roku  
o projekcie programu Ministra Zdrowia pn. „Program badań  
presiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata  
2019-2026”

*Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje proponowane zmiany w projekcie programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia pn. „Program badań presiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2026”, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady.*

**Uzasadnienie**

*Obecnie oceniany projekt jest kontynuacją poprzedniej edycji programu prowadzonej w latach 2015-2018, do której Prezes Agencji wydał opinię warunkowo pozytywną nr 1/2015 z dnia 5 stycznia 2015 r., a następnie opinię pozytywną warunkowo nr 8/2021 z dn. 8 lutego 2021 r.*

*Celem rozpatrywanego programu jest obniżenie umieralności noworodków, niemowląt i dzieci z powodu chorób wrodzonych oraz zapobieganie ciężkiemu i trwałemu upośledzeniu fizycznemu i intelektualnemu, wynikającemu z tych chorób. Powyższe założenie nie uległo modyfikacji względem pierwotnego projektu PPZ.*

*W stosunku do poprzednich wersji rozszerzono panel badań presiewowych o badania w kierunku ciężkiego skojarzonego (złożonego) niedoboru odporności SCID (w teście podwójnym razem z będącym już w programie rdzeniowym zanikiem mięśni SMA), galaktozemią oraz grupy 4 lizosomalnych chorób spichrzeniowych (choroby Pompe’go, Fabry’ego, Gaucher’a oraz mukopolisacharydozy typu I, MPS-I). Zmianie uległ również algorytm badania presiewowego dla mukowiscydozy i ten zakres zmian jest również przedmiotem niniejszej oceny. Dotychczas stosowany w PPZ algorytm opierał się na testach IRT oraz analizie mutacji genu CFTR. W nowym algorytmie dodano sekwencjonowanie 8 eksonów genu CFTR i rozszerzono analizę wariantów.*

*Oceniana zmiana w projekcie odnosi się do konkretnych, dobrze zdefiniowanych problemów zdrowotnych, jakimi są następujące choroby rzadkie: SCID, galaktozemia oraz choroby lizosomalne, w tym: choroba Pompe’go, choroba Fabry’ego, choroba Gaucher’a oraz MPS I.*

Wnioskodawca przedstawił obszerny opis poszczególnych jednostek chorobowych, ich objawy, a także sposoby diagnostyki i leczenia. W projekcie zaznaczono, że „wprowadzenie badań pilotażowych dla badań przesiewowych SCID, galaktozemii oraz wybranych chorób lizosomalnych jest szczególnie uzasadnione. Po pierwsze, dostępność leczenia dla tych chorób stanowi istotny warunek dla wprowadzenia badań przesiewowych. Wczesne wykrycie tych schorzeń pozwala na wdrożenie terapii w fazie przedobjawowej, co jest kluczowe dla poprawy prognozy oraz jakości życia pacjentów. Po drugie, doświadczenia międzynarodowe potwierdzają skuteczność takich badań. SCID oraz galaktozemia są już objęte obowiązkowymi badaniami przesiewowymi w wielu rozwiniętych krajach, w tym w USA i większości krajów europejskich. Wprowadzenie tych badań do polskiego programu przesiewowego pozwoli na synchronizację z międzynarodowymi standardami i praktykami, co przyczyni się do podniesienia jakości opieki zdrowotnej w Polsce. Dodatkowo, przeprowadzone badania pilotażowe, w tym te realizowane w ramach programów transgranicznych, potwierdziły skuteczność i opłacalność testów przesiewowych dla SCID i galaktozemii. Kontynuacja prac ma na celu dalsze doskonalenie testów i integrację z istniejącymi programami przesiewowymi, co pozwoli na efektywne wykorzystanie zasobów i technologii w Polsce”.

W kwestii danych epidemiologicznych w zakresie chorób rzadkich, uwzględnionych w zmienionym projekcie, odniesiono się do częstości występowania ww. jednostek chorobowych w populacji ogólnej. Wskazano, że SCID występuje u ok. 1/55 000-60 000 osób, galaktozemia – u ok. 1/40-60 tys. osób rasy kaukaskiej, choroba Pompe’go – u ok. 1/10-50 tys. osób, choroba Fabry’ego – u ok. 1/50-120 tys. osób, choroba Gaucher’a – u ok. 1/50-140 tys. osób, natomiast MPS I – u ok. 1/100-170 tys. osób. Dodatkowo w projekcie wskazano, że „po wprowadzeniu do Programu badań dla 6 kolejnych chorób szacuje się, że będą one wykrywane u następnych 30-35 osób”.

Okres realizacji programu to lata 2019-2026. Zmiana w postaci uwzględnienia badań pilotażowych ma zostać wdrożona od 2024 roku, natomiast docelowo objęcie PPZ całej populacji ma nastąpić od 2026 roku.

Populacją docelową programu są wszystkie dzieci urodzone w Polsce, bez względu na narodowość opiekunów prawnych oraz status ubezpieczenia. Zgodnie z danymi pozyskanymi ze strony internetowej GUS w 2023 r. urodziło się 272 451 dzieci. Wnioskodawca zaznacza, że pierwotnie założono, że w latach 2019-2022 program obejmie ok. 350 tys. dzieci rocznie – łącznie ok. 1,4 mln. Z kolei w grudniu 2023 r. zaktualizowano założenia dla lat 2023-2026, w których przyjęto liczbę urodzeń w tych latach na poziomie 275 tys. rocznie – łącznie 1,1 mln. Z uwagi na dalszą tendencję spadkową liczby urodzeń w Polsce, w lipcu 2024 r. założenia dla roku 2026 zmniejszono do 240 tys. urodzeń. Ze względu na obserwowaną od kilku lat tendencję spadkową liczby urodzeń żywych,

oszacowania liczebności populacji docelowej PPZ dot. większości badań przesiewowych uznano za poprawne.

Wnioskodawca oszacował również koszty jednostkowe wykonania badań laboratoryjnych w kierunku 6 nowych chorób rzadkich:

- rdzeniowego zaniku mięśni i ciężkiego złożonego niedoboru odporności SMA/SCID – 25,19 zł w 2024 r., 29,69 zł w 2025 r., 30,79 zł w 2026 r.;
- galaktozemii – 17,65 zł w 2024 r., 19,7 zł w 2025 r., 20,43 zł w 2026 r.;
- lizosomalnych chorób spichrzeniowych – panel: choroba Pomp’ego, choroba Gaucher’a, choroba Fabry’ego, mukopolisacharydoza I – 29,88 zł w 2024 r., 45,68 zł w 2025 r., 47,37 zł w 2026 r.

Oszacowano również koszty testów i odczynników w poszczególnych latach trwania PPZ. W budżecie zaktualizowano również wartości poszczególnych kosztów jednostkowych badań uwzględnionych dotychczas w PPZ oraz pozostałych kosztów jednostkowych.

W treści projektu wskazano, że „kosztorys na lata 2023-2024 przygotowano w oparciu o projekcję inflacji Narodowego Banku Polskiego z dnia 1 marca 2022. Zgodnie z projekcją przyjęto poziom inflacji dla 2023 r. w wysokości 9,0%, natomiast dla 2024 r. – 4,2%. Dla roku 2025 przyjęto projektowany poziom finansowania w oparciu o projekcję inflacji Narodowego Banku Polskiego z dnia 10 listopada 2023 – 3,7%. Ze względu na brak danych, dla roku 2026 przyjęto projektowany poziom inflacji z 2025 r. Ponadto uwzględniono trend spadkowy liczby urodzeń”.

Ponadto, w projekcie przedstawiono koszty całkowite realizacji programu w podziale na dotychczas realizowane badania w PPZ, tj. 2024 r. – 54 036 530 zł, 2025 r. – 48 374 320 zł oraz badanie pilotażowe, tj. 2024 r. – 2 255 919 zł, 2025 r. – 11 999 500 zł. Biorąc pod uwagę powyższe, zgodnie z wyliczeniami analityka, koszt zbiorczy całego programu będzie wynosić w 2024 r. – 56 292 449 zł, 2025 r. – 60 373 820 zł oraz 2026 r. – 91 594 680 zł.

W projekcie zaznaczono, że „mając na uwadze, iż od początku wprowadzania badań przesiewowych noworodków w Polsce, podmiotem wiodącym oraz posiadającym największy dorobek naukowy w zakresie przedmiotowym zadań realizowanych w ramach Programu jest IMiD, na podstawie art. 48b ust. 1a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych decyzją Ministra Zdrowia wskazuje się ww. Instytut jako realizatora programu polityki zdrowotnej pn. Rządowy program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2019-2026”.

W odniesieniu do rekomendacji klinicznych wskazuje się w wypadku ciężkich złożonych niedoborów odporności (SCID) jako uniwersalną metodę prowadzenia przesiewu noworodków w kierunku SCID badanie TREC wykonywane w suchej kropli krwi (PIDTC 2022, ASCIA/TAPID 2020, PIGS/SSN/SSAI/SGAI 2020). Każde dziecko z pozytywnym wynikiem testu przesiewowego na SCID powinno zostać poddane badaniu potwierdzającemu (ASCIA/TAPID 2020, PIGS/SSN/SSAI/SGAI 2020). Szwajcarskie organizacje zwracają uwagę, że wcześniaki mogą mieć niskie poziomy TREC i/lub KREC z powodu niedojrzałości układu odpornościowego (PIGS/SSN/SSAI/SGAI 2020).

W odniesieniu do galaktozemii eksperci rekomendują badania przesiewowe noworodków w rozpatrywanym kierunku (ACHDNC 2024, HCN 2021). W przypadku pozytywnego wyniku testu przesiewowego w kierunku galaktozemii zalecają rozpocząć badania potwierdzające/diagnostyczne oraz leczenie rekomendowane przez specjalistę (ACMG 2022a, GalNet 2017). Badanie przesiewowe noworodków w kierunku galaktozemii nie jest zalecane przez ekspertów z Wielkiej Brytanii ze względu na szybkie wystąpienie objawów choroby (prawdopodobnie przed otrzymaniem wyniku testu przesiewowego), duże ryzyko wyników fałszywie-pozytywnych oraz brak dowodów na skuteczność leczenia pacjentów wykrytych w przesiewie w dłuższej perspektywie czasu (UK NSC 2021).

Eksperti rekomendują również badania przesiewowe noworodków w kierunku choroby Pompe'go (ACHDNC 2024). W przypadku pozytywnego wyniku testu przesiewowego w kierunku choroby Pompe'go eksperci zalecają rozpocząć badania potwierdzające/diagnostyczne oraz leczenie rekomendowane przez specjalistę (ACMG 2022b). Eksperti wskazują, że między pacjentami występują znaczne różnice w zakresie wieku wystąpienia objawów i ich nasilenia (ACHDNC 2024, ACMG 2022), a u większości osób wykrytych w badaniach przesiewowych wstępuje wariant o późnym początku – u niektórych mogą nie rozwinąć się żadne objawy (ACHDNC 2024). Zdaniem ekspertów z krajów Zatoki Perskiej brakuje wytycznych, wskazujących kiedy rozpocząć leczenie pacjentów z wariantem o późnym początku choroby, wykrytym w przesiewie noworodków (Al-Hassan 2022). Eksperti zalecają w ramach przesiewu noworodków skierowanie na badania genetyczne członków rodziny dziecka ze zdiagnozowaną chorobą Pompe'go (Al-Hassan 2022, Fatehi 2021).

Eksperti w większości nie zalecają badań przesiewowych noworodków w kierunku choroby Fabry'ego (Comdora-SBN 2021, ERBP 2013, ACHDNC 2008). Nie zaleca się badań opierających się na aktywności enzymu  $\alpha$ -GAL u kobiet (ACMG 2022c, Comdora-SBN 2021, ERBP 2013, NSCG 2013). W przypadku pozytywnego wyniku testu przesiewowego w kierunku choroby Fabry'ego eksperci zalecają rozpocząć badania potwierdzające/diagnostyczne oraz leczenie rekomendowane przez specjalistę (ACMG 2022, NSCG 2013).

W przypadku pozytywnego wyniku testu przesiewowego w kierunku choroby Gaucher'a eksperci zalecają rozpocząć badania potwierdzające/diagnostyczne oraz leczenie rekomendowane przez specjalistę (ACMG 2022d, Kishnani 2022). Eksperci są zgodni, wskazując, że badania przesiewowe w kierunku choroby Gauchera prawdopodobnie wykryją osoby, które mogą nie wymagać natychmiastowego leczenia, ale które powinny być ściśle monitorowane, przynajmniej raz w roku, w ramach szczegółowych badań (Kishnani 2022). UK NSC jako jedyna odnaleziona organizacja nie zaleca badań przesiewowych noworodków w kierunku choroby Gaucher'a. Zdaniem organizacji nie jest jasne, czy wcześniejsze leczenie po badaniu przesiewowym byłoby korzystniejsze niż obecna praktyka medyczna polegająca na identyfikacji i leczeniu w momencie wystąpienia objawów (UK NSC 2019).

Ponadto, UK NSC jako jedyna odnaleziona organizacja nie zaleca badań przesiewowych noworodków w kierunku mukopolisacharydozy typu I. Zdaniem organizacji nie jest jasne, czy metody leczenia takie jak przeszczep komórek macierzystych lub terapia zastępcza enzymami, są skuteczniejsze, gdy są stosowane wcześniej niż obecnie (bez badań przesiewowych) (UK NSC 2020). Eksperci ACHDNC rekomendują dodatnie pomiary aktywności enzymu IDUA jako badania w kierunku mukopolisacharydozy typu I do programów przesiewowych wśród noworodków. Ponadto eksperci wskazują, że badanie przesiewowe noworodków w kierunku MPS I może być przeprowadzone razem z rutynowym badaniem przesiewowym noworodków w kierunku innych schorzeń w ciągu pierwszych kilku dni życia, ponieważ w tym badaniu wykorzystuje się tę samą kroplę suchej krwi, która została już pobrana w celu wykonania badania przesiewowego innych zaburzeń (ACHDNC 2015).

Eksperci kliniczni nie są zgodni co do „złotego standardu” w zakresie algorytmu prowadzenia badań przesiewowych noworodków w kierunku mukowiscydozy. Rekomendowane przez organizacje algorytmy badań przesiewowych wśród noworodków zawierają: badanie IRT, następnie panel podstawowy mutacji genu CFRT, a w przypadku wykrycia tylko jednej mutacji skierowanie na rozszerzony panel genetyczny (NHS UK 2024, ECFS 2023).

Badania przesiewowe w kierunku SCID są szeroko rekomendowane przez towarzystwa naukowe i organizacje, takie jak Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Wczesne wykrycie SCID pozwala na natychmiastowe wdrożenie terapii, takich jak m. in. przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych, co znacząco zwiększa szanse na przeżycie. Rekomendacje opierają się na badaniach pokazujących wysoką czułość i skuteczność badania za pomocą testów opartych na TREC/KREC.

Wprowadzenie badań przesiewowych na galaktozemię jest poparte danymi z różnych krajów, takich jak Holandia i USA, które pokazują, że wczesne wykrycie

choroby pozwala na wdrożenie diety eliminacyjnej, co zapobiega poważnym powikłaniom, takim jak uszkodzenie wątroby czy niewydolność nerek. Badania systematyczne wskazują na skuteczność przesiewu, choć zwraca się uwagę na problem wyników fałszywie pozytywnych, zwłaszcza w przypadku łagodniejszych form galaktozemii.

Programy przesiewowe na Pompe'go zostały wdrożone w takich krajach jak Tajwan i USA, a dane pokazują, że wczesne wykrycie choroby, zwłaszcza jej postaci o wczesnym początku, prowadzi do znacznej poprawy przeżywalności dzięki wdrożeniu enzymatycznej terapii zastępczej (ERT). Przeglądy systematyczne oraz analizy HTA wskazują na wysoką czułość i specyficzność testów przesiewowych, co czyni je opłacalnymi w dłuższej perspektywie.

Badania przesiewowe na chorobę Fabry'ego są obecnie pilotażowo wdrażane w kilku stanach USA oraz krajach takich jak Austria i Włochy. Rekomendacje oparte na analizach ekonomicznych oraz danych klinicznych pokazują, że wczesne wykrycie choroby pozwala na monitorowanie i leczenie, co zapobiega poważnym komplikacjom, zwłaszcza w postaciach późno ujawniających się.

Choroba Gaucher'a jest objęta programami przesiewowymi w niektórych krajach, a dostępne dowody naukowe wskazują, że wczesne wdrożenie terapii enzymatycznej może zapobiegać ciężkim powikłaniom neurologicznym i hematologicznym. Przeglądy systematyczne wskazują na stosunkowo wysoki odsetek wyników fałszywie pozytywnych, co może wymagać udoskonalenia metod diagnostycznych.

Przesiewowe badania na MPS-I są poparte licznymi dowodami z krajów takich jak USA i Włochy, gdzie wykazano, że wczesne leczenie za pomocą terapii enzymatycznej oraz przeszczepu komórek macierzystych znacznie poprawia rokowania pacjentów. Dane z programów przesiewowych pokazują wysoką skuteczność tych testów.

Rozpatrując dowody efektywności klinicznej dotyczące ciężkiego złożonego niedoboru odporności (SCID) i SMA - czułość metod TREC/KREC w wykrywaniu ataksji-teleangiektazji i zespołu Nijmegen (w ramach grupy kontrolnej) wykazano na poziomie łącznie 95,2% przy punkcie odcięcia 2 000 kopii na 106 komórek. U pacjentów z NBS, 100% czułości uzyskano w przypadku wartości TREC i KREC na poziomie 2 000 kopii na 106 komórek (Boyarchuk 2022).

W badaniu przeprowadzonym w populacji polskich i niemieckich noworodków, dodatnią wartość predykcyjną (PPV) badań przesiewowych z wykorzystaniem analizy TREC, KREC oraz ACTB w odniesieniu do wykrycia SCID oraz innych pierwotnych niedoborów odporności oszacowano na poziomie 50%. Badania przesiewowe noworodków (również w formie zorganizowanych programów), uwzględniających pomiary TREC i KREC połączone ze szczegółową oceną immunologiczną są wartościowe i mogą być przydatne w zakresie unikania

powikłań u dzieci z niezdiagnozowanymi niedoborami odporności (również z SCID) (Giżewska 2020).

Badanie laboratoryjne z wykorzystaniem metody PCR oraz suchych kropli krwi w ramach przesiewu w kierunku SMA, odznacza się czułością na poziomie ok. 96%. W badaniu wskazano, że metody przesiewowe w kierunku SMA charakteryzują się PPV na poziomie 100% i nie odnotowano żadnych wyników fałszywie-pozytywnych (Gutierrez-Mateo 2019).

Wyniki wskazują na przyszły potencjał molekularnych testów na próbkach suchej krwi wśród niemowląt. Mimo to jednak, konieczne są dalsze badania w celu walidacji testu i udowodnienia jego przydatności w wykrywaniu próbek z SMA, SCID i XLA, a także prostoty jego integracji w warunki laboratoryjnych badań przesiewowych noworodków (Gutierrez-Mateo 2019).

Nie odnaleziono publikacji, które swoim zakresem obejmowałyby korzyści z realizacji badań przesiewowych noworodków w kierunku galaktozemii. Dalsze badania są niezbędne, aby możliwe było określenie rzeczywistych korzyści z nich płynących (Lak 2020). W oparciu o uzyskane w ramach przeglądu systematycznego wartości TGAL, zmierzonych u noworodków z obecnymi niedoborami GALK, oraz w oparciu o dane z holenderskiego badania kohortowego autorzy sugerują wdrożenie działań przesiewowych w kierunku wykrycia noworodków z galaktozemią (Stroek 2018). Docelowym narzędziem przesiewowym noworodków w kierunku galaktozemii, pozostaje pomiar wartości TGAL z punktem odcięcia równym 2 500  $\mu\text{mol/L}$ , przy jednoczesnym skojarzeniu z pomiarem aktywności enzymatycznej tego parametru (Stroek 2018). Czułość testów przesiewowych wykorzystujących pomiar urydylylotransferazy galaktozo-1-fosforanowej (GALT) skojarzonej z oceną aktywności enzymatycznej oraz ich swoistość oszacowano na odpowiednio 99,9% oraz 100%. Stwierdza się także, że odsetek wyników fałszywie pozytywnych wynosi między 0,0005% a 0,25%. Natomiast PPV kształtuje się na poziomie między 0,9% a 64,3% (Stroek 2018). Aby w przyszłości lepiej zrozumieć korzyści płynące z badań przesiewowych w kierunku galaktozemii wśród noworodków, wymagane są dalsze poprawnie zaprojektowane perspektywne badania obserwacyjne, porównujące pacjentów poddanych badaniom przesiewowym, z tymi którzy nie zostali poddani takiemu działaniu (Stroek 2018).

W odniesieniu do choroby Pompe'go - szacunkowa liczba wyników pozytywnych w przypadku przeprowadzenia badania przesiewowego wykorzystującego pomiar aktywności enzymatycznej GAA poprzez tandemową spektrometrię mas, przy progu diagnostycznym wynoszącym  $\leq 10\%$  średniej dziennej aktywności, wynosi ok. 4,5/100 000 przesiewów (Elliott 2016). Biorąc pod uwagę dane nt. badań przesiewowych noworodków z wykorzystaniem tandemowej spektrometrii mas w kierunku aktywności enzymatycznej GAA (próg



diagnostyczny  $\leq 19\%$ ), rozpowszechnienie choroby Pompe'go w USA szacuje się na poziomie ok. 1/27 800 urodzeń [95%CI: (1/90 900; 1/10 200)]. Wartość PPV dla tandemowej spektrometrii mas w kierunku omawianego problemu zdrowotnego wyniosła w sumie 0,24 [95%CI: (0,08; 0,5)]. Wskaźnik wyników fałszywie pozytywnych z kolei ukształtował się na poziomie 1/8 600 [95%CI: (1/5 000; 1/14 800)] (Scott 2013).

Względem choroby Fabry'ego przeanalizowano, że szacunkowa liczba wyników pozytywnych w przypadku przeprowadzenia badania przesiewowego wykorzystującego pomiar aktywności enzymatycznej GLA poprzez tandemową spektrometrię mas, przy progu diagnostycznym wynoszącym  $\leq 18\%$  średniej dziennej aktywności, wynosi ok. 18,2/100 000 przesiewów (Elliott 2016). Biorąc pod uwagę dane nt. badań przesiewowych noworodków z wykorzystaniem tandemowej spektrometrii mas w kierunku aktywności enzymatycznej GLA (próg diagnostyczny  $\leq 15\%$ ), rozpowszechnienie choroby Fabry'ego w USA szacuje się na poziomie ok. 1/7 888 urodzeń [95%CI: (1/17 800; 1/3 600)]. Wartość PPV dla tandemowej spektrometrii mas w kierunku omawianego problemu zdrowotnego wyniosła w sumie 0,43 [95%CI: (0,2; 0,7)]. Wskaźnik wyników fałszywie pozytywnych z kolei ukształtował się na poziomie 1/12 100 [95%CI: (1/6 300; 1/23 300)] (Scott 2013).

Choroba Gaucher'a – szacunkowa liczba wyników pozytywnych w przypadku przeprowadzenia badania przesiewowego wykorzystującego pomiar aktywności enzymatycznej GBA poprzez tandemową spektrometrię mas, przy progu diagnostycznym wynoszącym  $\leq 10\%$  średniej dziennej aktywności, wynosi ok. 6,8/100 000 przesiewów (Elliott 2016).

W odniesieniu do mukopolisacharydozy typu I – szacunkowa liczba wyników pozytywnych w przypadku przeprowadzenia badania przesiewowego wykorzystującego pomiar aktywności enzymatycznej IDUA poprzez tandemową spektrometrię mas, przy progu diagnostycznym wynoszącym  $\leq 10\%$  średniej dziennej aktywności, wynosi ok. 13,6/100 000 przesiewów (Elliott 2016). Biorąc pod uwagę dane nt. badań przesiewowych noworodków z wykorzystaniem tandemowej spektrometrii mas w kierunku aktywności enzymatycznej IDUA (próg diagnostyczny  $\leq 32\%$ ), rozpowszechnienie choroby MPS-I w USA szacuje się na poziomie ok. 1/35 700 urodzeń [95%CI: (1/143 000; 1/11 100)]. Wartość PPV dla tandemowej spektrometrii mas w kierunku omawianego problemu zdrowotnego wyniosła w sumie 0,33 [95%CI: (0,08; 0,65)]. Wskaźnik wyników fałszywie pozytywnych z kolei ukształtował się na poziomie 1/17 750 [95%CI: (1/7 250; 1/31 900)] (Scott 2013).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w wynikach przeprowadzonych dwóch różnych strategii przesiewowych w kierunku mukowiscydozy. Pierwsza strategia obejmowała pomiar stężenia immunoreaktywnego trypsynogenu oraz białka związanego z zapaleniem trzustki (IRT/PAP), druga zaś pomiar stężenia

IRT wraz z analizą DNA 36 mutacji połączonej z sekwencjonowaniem (IRT/DNA z sekwencjonowaniem). Z kolei połączenie obu metod odznaczało się czułością i swoistością na poziomie odpowiednio 95% i 100% (Vernooij-van Langen 2012).

Podsumowując, istnieją liczne dowody naukowe i rekomendacje towarzystw naukowych, które popierają wprowadzenie badań przesiewowych w kierunku wyżej analizowanych chorób. Wprowadzenie badań pozwala na wczesne wykrycie, wdrożenie terapii i zapobieganie poważnym powikłaniom zdrowotnym, co ma znaczące korzyści zarówno dla pacjentów, jak i systemu opieki zdrowotnej.

#### Główne argumenty decyzji:

- Wczesne wykrycie i zapobieganie śmierci oraz poważnym konsekwencjom zdrowotnym;
- Poprawa jakości życia pacjentów i ich rodzin;
- Zmniejszenie kosztów leczenia w długoterminowej perspektywie;
- Badania przesiewowe w kierunku SCID połączone z SMA mają silne podstawy kliniczne i ekonomiczne;
- Wprowadzenie badań przesiewowych na galaktozemię jest uzasadnione ze względu na potencjalne groźne konsekwencje nieleczonej choroby i skuteczność diety eliminującej galaktozę w terapii chorych;
- Wprowadzenie badań przesiewowych w kierunku czterech wskazanych chorób lizosomalnych jest zasadne ze względu na dostępność terapii, które mogą znacząco poprawić życie pacjentów oraz możliwość wczesnego wykrycia tych schorzeń;
- Zmiana algorytmu badania przesiewowego dla mukowiscydozy może przyczynić się do poprawy dokładności diagnostycznej, zmniejszenia liczby wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych, przeprowadzenia wczesnej interwencji terapeutycznej
- Wprowadzenie badań przesiewowych w kierunku chorób zaproponowanych przez wnioskodawcę jest poparte licznymi dowodami naukowymi i rekomendacjami;
- Projekt został przygotowany w sposób kompleksowy, uwzględniając szczegółowe koszty, plan pilotażu oraz potencjalne skutki finansowe, co świadczy o jego wysokiej jakości i gotowości do wdrożenia.

#### Uwagi Rady:

- W treści projektu uzupełniono jeden z celów szczegółowych o element związany z badaniem pilotażowym. Przeformułowano cel szczegółowy o następującym brzmieniu: (5) „opracowanie i wdrożenie nowego modelu zintegrowanych badań przesiewowych, który obejmuje (...) c) badania pilotażowe i walidację nowych testów przesiewowych”. Należy zaznaczyć,

*że powyższy cel szczegółowy został sformułowany w sposób nieprawidłowy, w postaci działania.*

- *Należy zaznaczyć, że w opisie interwencji nie odniesiono się do szczegółowego opisu zaproponowanych zmian w postaci badań przesiewowych w kierunku SCID (w teście podwójnym z SMA), galaktozemii oraz grupy 4 lizosomalnych chorób spichrzeniowych (choroby Pompe’go, Fabry’ego, Gaucher’a oraz MPS-I), jednak część informacji uwzględniono w ramach opisu problemu zdrowotnego.*
- *Rekomendowane przez organizacje algorytmy badań przesiewowych wśród noworodków zawierają: badanie IRT, następnie panel podstawowy mutacji genu CFTR, a w przypadku wykrycia tylko jednej mutacji skierowanie na rozszerzony panel genetyczny.*

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48a ust. 8 pkt 3, w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 3 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem raportu nr: OT.430.1.2024 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu polityki zdrowotnej pn. »Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2026«”, realizowany przez: Ministerstwo Zdrowia, Warszawa, październik 2024.



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 175/2024 z dnia 28 października 2024 roku  
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną  
niwolumab w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania,  
lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce  
Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną niwolumab, w ramach programu lekowego B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”, we wskazaniu pozarejestacyjnym: leczenie dzieci w wieku 12-18 lat z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.*

**Uzasadnienie**

*Chłoniak Hodgkina (Hodgkin Lymphoma, HL, dawniej ziarnica złośliwa) jest nowotworem układu chłonnego, wywodzącym się z komórek linii B, występują w nim nieprawidłowe komórki Hodgkina, Reed i Sternberga. Szerzy się przez ciągłość na inne węzły chłonne, a następnie drogą naczyń krwionośnych. Wg Szczeklika 2021 zachorowalność roczna wynosi 1,9/100 000, umieralność 0,4/100 000. Wg Krajowego Rejestru Nowotworów w 2018 r. zdiagnozowano 659 przypadków.*

*W dniu 29 listopada 2021 r. wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 176/2021 w w/w wskazaniu. Od tego czasu pojawiło się jedno badanie Harker-Murray 2023 (CheckMate 744, międzynarodowe, wieloośrodkowe, finansowane przez Bristol Myers Squibb i Seagen), gdzie pacjenci pediatryczni i młodzi dorośli byli jednakże leczeni w pierwszej kolejności niwolumabem w skojarzeniu z brentuksymabem wedotyny, część chorych otrzymywała również bendamustynę, a następnie pacjenci byli kierowani do przeszczepu autologicznych komórek macierzystych szpiku (auto-HSCT), czyli odwrotnie niż w w/w wskazaniu. Badanie to osiągnęło do 90% CMR (Complete Molecular Response). Pacjenci z opornym/przetrwałym cHL po indukcji niwolumabem i brentuksymabem wedotyn oraz bendamustyną bardzo dobrze reagowali na leczenie, było ono jednocześnie bezpieczne. Badanie to wykazało, że całkowita odpowiedź metaboliczna, jak również skuteczność oceniana w zakresie przeżycia*

wolnego od progresji u chorych leczonych niwolumabem wskazuje na celowość stosowania terapii w leczeniu opornego/nawrotowego cHL w populacji pediatrycznej.

Wytyczne towarzystw naukowych: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020) uważa, że w badaniach II fazy niwolumab wykazał dużą efektywność w leczeniu nawrotowych/opornych postaci HL, w tym także u chorych po niepowodzeniu auto-HSCT i po uprzednim leczeniu brentuksymabem wedotyn. Leki są dobrze tolerowane, mogą jednakże wywoływać choroby autoimmunizacyjne lub przeszczep przeciwko gospodarzowi.

NCI/NIH 2024 – FDA zatwierdziło niwolumab u dorosłych pacjentów z cHL, u których wystąpił nawrót lub progresja po auto-HSCT i brentuksymabie wedotin.

ASCO 2024 – terapia pierwszej linii i nawrotów obejmująca nowe leki, takie jak koniugat przeciwciał ukierunkowany na CD30, brentuksymab wedotin oraz inhibitory punktów kontrolnych, niwolumab i pembrolizumab, jest bezpieczna i skuteczna u dzieci i młodzieży z klasycznym HL.

NCCN 2024 – wytyczne dotyczące leczenia pacjentów pediatrycznych z cHL – choroba nawrotowa, oporna na leczenie, m.in. brentuksymab wedotin + niwolumab. Kolejne opcje terapii – niwolumab. Po przeszczepieniu, w pewnych okolicznościach – brentuksymab wedotin.

EuroNet 2020 – immunoterapię niwolumabem i pembrolizumabem należy rozważyć w grupie wysokiego ryzyka pacjentów opornych na leczenie SDCT (standard dose salvage chemotherapy) oraz opornych na leczenie schematami zawierającymi brentuksymab wedotin.

W przypadku leczenia uzupełniającego maksymalny czas leczenia produktem leczniczym Opdivo wynosi 12 miesięcy.

#### Główne argumenty decyzji:

- Skuteczność leku w zakresie całkowitej odpowiedzi molekularnej;
- Akceptowalny profil działań niepożądanych;
- Pozytywne rekomendacje towarzystw naukowych;
- Brak danych naukowych wskazujących na konieczność zmiany poprzedniej opinii Rady.

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.422.1.47.2024 (Aneks do opracowania nr: OT.4221.51.2021) „Niwolumab we wskazaniu pozarejestrycyjnym: leczenie dzieci w wieku 12-18 lat z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyłą”, data ukończenia: 23 października 2024 r.